

## 소아에서의 Fluoroquinolones 사용: 최근 경향을 중심으로

관동대학교 의과대학 소아과학교실

최 경 민

### The Use of Fluoroquinolones in Children: Recent Advances

Kyong Min Choi, M.D.

*Department of Pediatrics, Kwandong University College of Medicine*

Fluoroquinolones have been widely used since the development of nalidixic acid because of the excellent spectrum of activity, superior tissue penetration, and convenient route of administration. Despite such advantages, the usage in children is limited by concerns of toxicity to cartilage, damage to joints in animal studies, and an increase in antibiotic resistance. However, pediatric use has been increasing under certain circumstances with no report of such adverse effects. Further study is required prior to recommendation for general use of fluoroquinolones in children. The careful administration of fluoroquinolones is recommended only in limited circumstances, such as failure of primary antibiotics and lack of alternative antibiotics. (**Korean J Pediatr Infect Dis 2008;15:93-99**)

**Key Words :** Fluoroquinolone, Children

### 서 론

Quinolone은 자연계 추출 물질이 아닌 합성체로 60년대 초에 말라리아 치료제인 chloroquine을 정제하는 과정에서 1,8-naphthyridine구조를 지닌 nalidixic acid가 발견됨으로써 그 역사가 시작되었다. Nalidixic acid는 Leshner 등에 의해 1962년 처음 발표되었는데, 요로 감염에 제한적으로 사용되었고, 중증 감염에 대해서는 중등도의 효능(MIC 4-16 µg/mL)과 단백질과의 높은 결합 성질, 낮은 관용성으로 인해 그 사용이 제한되었다. 이후 4-quinolones의 개발은 더디게 진행되었는데 이후 새롭게 합성된 oxolinic acid는 항균작용의 증가를 가져와 nalidixic acid에 비해 4배 강한 항균작용을 보였다.

Fluoroquinolone은 fluorine기를 C-6 위치에, piperazine기를 C-7 위치에 결합시킨 것으로 이러한 과정을

통해 항균 작용의 강화와 항균범위의 확대를 가져오게 되었다. 항균 범위가 넓어짐으로써 그람 음성균에서 양성균까지 모두 사용할 수 있게 되었고 약동력학적 성질이 개선됐을 뿐 아니라 부작용이 현저히 줄어들게 되었다. 이러한 결과로 중증 감염에 대해서도 경구 혹은 비경구 경로를 통한 치료가 가능하게 되었다.

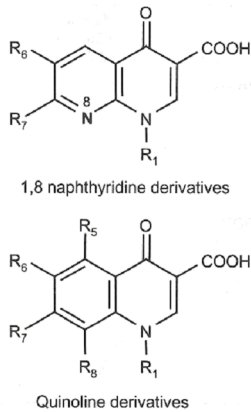
현재는 그람 양성 균균에 대해서도 우수한 항균력을 유지하면서 신경학적, 혈액학적 부작용 및 광과민 반응이 없는 제제의 개발이 경주되고 있다. 다른 또 하나의 문제는 항생제 내성의 증가로 이는 여타의 다른 항생제들에서도 공통으로 발생되고 있는 문제로 이의 극복을 위한 노력이 필요하다. 현재까지 개발된 quinolone계 항생제의 분류는 다음과 같다(Table 1).

우리나라에서도 각종 항생제의 내성이 증가하고 있는 상태로 소아에서도 항생제 내성의 증가로 감염성 질환의 치료에 어려움이 있다. 여기서는 소아 감염성 질환의 효과적 치료를 위해 최근 성인에서 널리 사용되고 있는 fluoroquinolone 제제에 대해 알아보고 소아에서의 그 사용 가능성에 대해 알아보고자 한다.

책임저자 : 최경민, 관동대학교 의과대학 명지병원 소아청소년과  
Tel : 031)810-5400, Fax : 031-969-0500  
E-mail : ckm2001@hanmail.net

**Table 1.** Classification of Quinolones

Class	Characteristics	Examples
I	Older compounds with a spectrum of useful activity largely confined to <i>E.coli</i> and other enterobacteria	Nalidixic acid, Oxolinic acid
II	Compounds developed in the 1980s with much improved activity against enterobacteria and an enhanced spectrum that included <i>P.aeruginosa</i> and many G (+) cocci. Such compounds are characterized by 6-fluoro and 7-piperazinyl groups and became known as fluoroquinolones	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin
III	Later compounds with further improvements in the spectrum, notably to include useful activity against <i>S.pneumoniae</i> and some other G (+) cocci, and, in some cases, improved pharmacological properties.	Gatifloxacin, Sparfloxacin, Tosufloxacin
IV	The most recent compounds characterized by enhanced activity against G (+) cocci, including pneumococci, and anaerobes	Gemifloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin



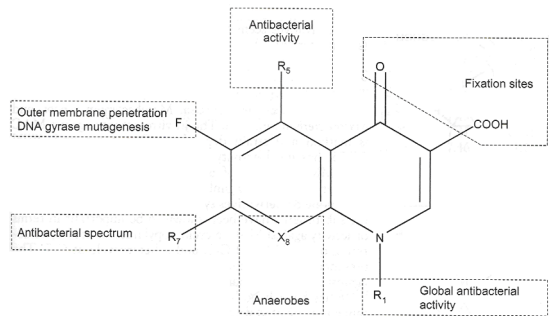
**Fig. 1.** Pyridone-β-carboxylic derivatives.

## 본 론

### 1. Quinolone의 구조

Quinolone 계열 항생제의 기본적 구조는 다음과 같다(Fig. 1). 4-quinolone nucleus라는 이중고리구조를 기본으로 1번 위치에 nitrogen, 3번 위치에 carboxyl group, 4번 위치에 carbonyl group이 결합되어 있다. 이러한 기본 구조를 바탕으로 6번 위치에 fluoride를, 7번 위치에 piperazine 기를 결합시켜 항생제의 적용 범위를 넓힌 것이 fluoroquinolone 제제이다. 이중고리구조를 기본으로 각각의 위치에 결합시키는 치환분에 따라 다양한 특성을 가지게 된다(Fig. 2).

3-carboxyl 군과 4-carbonyl 군은 항균력 유지를 위해 필수적으로 세균의 DNA-DNA gyrase complex에



**Fig. 2.** Antibacterial activities of the fluoroquinolones as a function of the substituents.

결합하는 작용을 한다. Gyrase 억제와 세균 내로의 투과성은 6번 위치의 fluorine 기에 의해 증가된다. 7번 위치의 치환은 항균범위 증가와 관계되는데, norfloxacin, ciprofloxacin은 7번 위치에 piperazinyl 기가 결합되어 있으며, pefloxacin, floxacin 등은 methyl-piperazinyl 기가 결합되어 그람 음성균에 대한 항균작용을 증가시킨다. ciprofloxacin의 경우 1번 위치에 cyclopropyl 기가 결합된다.

### 2. 항균작용

Quinolone은 세균의 DNA gyrase (topoisomerase II)와 topoisomerase IV와 결합하여 세균 DNA 합성을 저해함으로써 작용을 나타낸다. DNA gyrase의 억제는 주로 그람 음성 세균에서의 작용기전으로, topoisomerase IV의 억제는 그람 양성 세균에서의 작용기전으로 알려져 있다.

Nalidixic acid와 비교할 때 fluoroquinolones는 그람 음성 장내 세균, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylo-*

cocci, 일부 *Streptococci*, *Mycoplasma* 및 *Chlamydia* 등을 포함하는 보다 광범위한 항생제 작용범위를 보이며, 우수한 조직 내로의 투과성, 보다 높은 세포 내 항생제 농도 유지, 빠른 살균작용 등을 보이는 특징을 가진다.

Ciprofloxacin은 현재 사용 중인 fluoroquinolones 중 그람 음성 균에 대한 항균작용이 가장 강하다. Levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin 및 gemifloxacin은 *Streptococcus pneumoniae*를 포함한 그람 양성균에 대해 보다 강한 항균력을 보인다. *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. 및 *Ureaplasma urealyticum*과 같은 비정형균에 대해서도 항균력을 보인다. 초기의 fluoroquinolones은 혐기성 세균에 대해 제한적인 항균력을 보였으나 최근 제제(예; moxifloxacin, gatifloxacin)의 경우 혐기성 세균에 대한 항균력 역시 증대되었다. Mycobacteria에 대해서도 항균력을 보이며 세포 내 투과성이 우수하다.

다른 항생제와의 병용 투여 시 상승작용 혹은 대항작용은 매우 드물다.

### 3. 항생제 내성

Fluoroquinolone의 경우( $10^{-12}$ )에 non-fluorinated 제제( $10^{-8}$ )에 비해 항생제 내성 발생이 더 적은 것으로 알려져 있다. 그람 양성균의 경우 그람 음성균에 비해 항생제 내성 발생 비율이 더 높다.

Quinolone에 대한 돌연변이에 의한 내성은 주로 topoisomerase II와 IV에 대한 염색체 돌연변이에 의한다. *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* 및 *Salmonella*와 같은 그람 음성 병원균과 *Staphylococcus aureus* 및 *S. pneumoniae*와 같은 그람 양성균 모두에서 자연 돌연변이에 의한 내성이 발생한다. DNA gyrase는 4개의 소단위로 구성되는데, 그 중 2개의 소단위는 *gyrA*와 *gyrB* 유전자에 의해 생성되며, topoisomerase IV 역시 4개의 소단위로 구성되는데 그 중 2개의 소단위가 *parC*와 *parE* 유전자에 의해 생성된다. 그람 음성균의 내성은 주로 *gyrA* 유전자의 일차적 돌연변이에 의해 발생하는데, 이 경우 대부분의 fluoroquinolones 제제에 대한 내성을 보이게 된다<sup>1,2)</sup>. 그람 양성균 내성의 경우 *parC* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 이후 *gyrA* 유전자의 돌연변이가 발생하며, 추가적인 돌연변이가 동반되기도 한다. 돌연변이가 증가할수록 내성이 강해지는데, 이 경우 다른 fluoroquinolones 제제에 대한 내성을 동반하지는 않기 때문에 항생제 내성 검사 시 각각의 fluoroquinolones

제제에 대한 검사를 필요로 한다. Efflux 기전에 의한 경우 낮은 수준의 항생제 내성을 유도할 수 있다.

*Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*와 *Legionella pneumophila*는 모든 fluoroquinolone 제제에 감수성을 보이기 때문에 일반적으로 항생제 감수성 검사를 요하지 않는다. 지역사회 감염 질환에서의 광범위한 fluoroquinolones 사용은 fluoroquinolones에 대한 항생제 내성을 더욱 증가시킬 위험이 있으며, 입원 환자에 대한 fluoroquinolone 제제의 사용은 *P. aeruginosa*, *S. aureus* 및 *E. coli*에 대한 내성균의 출현을 유도하는 것으로 알려져 있다<sup>3,4)</sup>.

### 4. 약동학

위장관을 통해 흡수되며, 대부분의 조직 내에서 높은 항생제 농도를 유지할 뿐 아니라 세포 내에서도 높은 항생제 농도 유지가 가능하다. 대사과정 없이 주로 신장을 통해 배설되며, 일부 약물의 경우 간 대사를 통해 체외 배설된다. 담즙, 폐 및 소변 내 약물 농도는 혈청보다 높지만, 침, 뼈, 뇌척수액에서의 농도는 보다 낮다. 그러나, 뇌척수액 내의 농도는 세균성 뇌수막염의 치료에 가능한 수준에 도달한다.

소아를 대상으로 한 연구는 매우 적는데 그 대부분은 ciprofloxacin에 대한 연구이다. Peltola 등<sup>5)</sup>에 의하면 1세 미만 유아와 1-5세 소아에서의 반감기는 각각 2.73시간 및 1.28시간이었다. 그러나, 최대 농도의 차이는 보이지 않았으며, 일일 1회 혹은 2회의 투여로 충분하다고 하였다. 연장아에서의 연구는 대부분 cystic fibrosis 환자를 대상으로 했는데 성인에 비해 체외로 보다 빠르게 배설되는 것으로 나타났고, cystic fibrosis 환자의 경우 성인에서보다 더 높은 용량 투여를 필요로 한다. Rubio 등<sup>6)</sup>은 ciprofloxacin을 cystic fibrosis 환자에게 사용할 경우 정맥 내 투여 시 30 mg/kg/day를, 경구 투여 시 40 mg/kg/day를 추천하였다. Cystic fibrosis가 없는 소아의 경우 ciprofloxacin 투여 용량은 20 mg/kg/day이며, Lipman 등<sup>7)</sup>에 의하면 중증 패혈증의 경우 30 mg/kg/day의 용량이 추천된다.

### 5. 임상 적응증

성인에서의 적응증은 매우 다양한데, 폐렴, 부비동염과 같은 호흡기 질환을 비롯해 비뇨기계 감염증, 성 매개성 질환 중 임균성 질환 및 연성하감, 소화기 및 복강 내 감염증, 골 및 관절 감염증, 피부 및 연조직 감염증

등에 사용되고 있으며, 결핵 및 나병에서 이차 병용약제로도 사용되고 있다.

### 6. 부작용

가장 흔한 부작용은 위장관계 증상으로 약 1-4%의 환자에게서 발생한다. 중추신경계 증상은 trovafloxacin 과 관련해 주로 보고되었다. Sparfloxacin 의 경우 광과민성 증상을 보였다. 심전도상의 QT 간격 증가는 quinolone 계열 항생제의 공통적인 문제이나 grepafloxacin 의 경우에 특히 관찰되며 심각한 부정맥에 의한 급사 발생의 가능성 때문에 현재 사용 중단된 상태이다. Trovafloxacin 의 경우 1999년 치료 중 발생한 간독성, 간부전 및 사망례로 인해 사용 중단되었다. Quinolone 제제의 부작용은 다음과 같다(Table 3).

### 7. 소아에서의 quinolone 사용

Quinolone 제제가 처음 도입된 이래로 그 유용성 때문에 성인에서 매우 널리 사용되고 있으나 소아에서는 실험동물에서 발견된 연골의 손상과 광범위한 사용에 따른 항생제 내성 출현의 우려로 그 사용이 매우 제한적이었다. 그러나, 1980년대 말 및 1990년대 초 미국과 유럽에서 각각 소아 환아를 대상으로 한 fluoroquinolones 제제의 투여에 대한 연구가 진행이 되었고, 이를 바탕으로 소아에서 투약 가능한 몇몇의 적응증이 발표되기에 이르렀다.

1962년 nalidixic acid의 도입 이후 요로감염의 치료를 위해 약제를 투여 받은 소아에서 손목의 통증이 보고 되었으며<sup>8)</sup>, 현재까지 사용 중인 모든 quinolones은 모든 실험 대상 동물의 체중 부하 관절에서 미성숙한 연골의 손상을 유발했다<sup>9, 10)</sup>. 현재까지 이러한 손상이 발생하는 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않지만, 미토콘드리아 DNA 복제 억제<sup>11)</sup>, 킬레이트화 등에 의한 마그네슘 결핍<sup>12, 13)</sup> 등에 의해 발생하는 것으로 추측하고 있다. 손상의 발생에는 연령이 가장 중요한 인자로 작용하며, 빠른 성장 속도 또한 영향을 미친다. 이러한 quinolone에 의한 연골 손상을 확인하기 위한 방법으로는 다음과 같은 것들이 있다.

1) 조직병리학 소견: 손상 여부를 확인하기 위한 표준적 방법<sup>14)</sup>.

2) 자기공명영상장치: 연골 표면, 두께, 구조의 확인, 삼출액 존재 유무 확인, 뼈와 연골의 통합성(integrity) 확인<sup>15-18)</sup>

3) 초음파 검사: 삼출액 존재 유무, 연골의 두께 및

표면 확인<sup>16-18)</sup>

4) 임상적 소견: 관절통, 절름발이, 관절 종창의 증상 및 증후 확인, 장기적 성장 속도 확인, 많은 실험 동물에서는 임상적 소견이 없이도 연골의 손상이 확인되었다.

동물 실험 결과 연골의 손상이 관찰되고 있으나, cystic fibrosis 환자를 대상으로 3개월 간 ciprofloxacin을 투여했던 군에서 자기공명영상장치를 이용해 연골의 손상을 확인한 결과 이러한 손상이 관찰되지 않았다<sup>15)</sup>. 또한 생후 5일에서 24세까지 ciprofloxacin, ofloxacin 혹은 nalidixic acid를 투여 받은 7,000명 이상의 소아를 대상으로 한 연구에서도 quinolone 투여와 관절병증과의 연관성을 찾지 못했다<sup>13)</sup>. Ciprofloxacin과 pefloxacin을 투여 받은 소아와 다른 항생제를 투여 받은 소아에서의 부작용을 비교하기 위한 다기관 연구에서는 근골격계 증상이 fluoroquinolone을 투여 받은 군에서 더 높게 나타났으나(3.8% 대 0.4%), 중증의 혹은 지속적인 근골격계 병변은 관찰되지 않았다<sup>19)</sup>. 전향적 연구를 통해 ciprofloxacin을 투여해 폐혈증을 치료받은 116명의 신생아를 관찰한 결과에서도 단기간 내의 혈액학적, 신장 혹은 간의 부작용은 관찰되지 않았으며, 1년간의 추적 관찰에서도 임상적인 관절병증 혹은 성장저하는 관찰되지 않았다<sup>20)</sup>. Hampel 등<sup>21)</sup>의 보고에 따르면 ciprofloxacin을 투여 받은 환자의 약 1.5%에서 경증 혹은 중증도의 관절통이 발생하는 것으로 보고하였으며, 이들 대부분은 특별한 치료가 없이도 호전되는 양상을 보였다. 그러나, 이러한 대부분의 연구 결과는 ciprofloxacin에 대한 것으로 quinolone에 의한 상기 부작용은 제제에 따라 차이가 있을 수 있으며, 일개 제제의 결과가 전체 fluoroquinolone 제제의 결과로 확대 해석되어서는 안 될 것이다.

소아에서 fluoroquinolone 사용을 막는 또 하나의 요인은 항생제 내성 발생에 대한 우려로, 특히 소아가 폐구균에 대한 주요 보균원임을 감안할 때 소아에서 fluoroquinolone의 광범위한 사용은 항생제 내성을 더욱 증가시킬 것이라는 우려가 있다<sup>22)</sup>.

### 8. 소아에서의 사용 적응증

이러한 이유로 인해 소아에서는 대체 가능한 안전하고 효과적인 항생제가 있는 한 fluoroquinolones을 일차 항생제로 사용하는 것은 제한되어 있다. 일부 소아에서 사용이 인정되는 경우로는 다음과 같은 경우이다(Table 2).

**1) Cystic fibrosis**

Ciprofloxacin 경구 투여는 cystic fibrosis 환자에게 *Pseudomonas* spp.에 의한 감염이 발생했을 때  $\beta$ -lactams 항생제와 aminoglycosides의 병용 투여만큼 효과적이다. 따라서 입원을 하지 않은 상태에서의 치료가 가능하다는 장점이 있어 소아 cystic fibrosis 환자에서 널리 사용되고 있다<sup>21, 23)</sup>.

**2) 면역저하자**

면역저하자, 혹은 호중구 감소증 및 발열을 보이는 중양 환자에서 일차적으로 사용되지는 않지만 치료에 반응하지 않는 균을 대상으로 투여가 가능하다. 발열을 보이는 호중구 감소증 환자에게 기존의 방법과 비교해 더 우월하지는 않지만<sup>24)</sup>, 저위험군 환자의 경우 경구 투여가 가능한 점과 입원을 피할 수 있다는 장점이 있다.

**3) 위장관 감염증**

장티푸스 및 파라티푸스에서 일차항생제로의 사용이 가능하나, 현재 소아에서 사용 중인 다른 일차 항생제와 비교할 때 뚜렷한 비교 우위를 보인다고 말하기에는 아

직까지 연구가 부족한 상태이다<sup>25)</sup>. 소아에서 초기 Ceftriaxone에 반응하지 않는 장티푸스 및 *S. typhimurium* 감염의 경우 5-7일간의 경구 ciprofloxacin 투여가 세균학적 및 임상적 측면에서 효과적이었다<sup>26)</sup>.

이질의 경우 5일간 ciprofloxacin을 투여할 경우 소아에서의 치료에 매우 효과적이었다<sup>27, 28)</sup>.

**4) 요로감염**

Complicated case에 한해 사용이 되고 있다. ciprofloxacin이 소아 요로 감염에서 일부 사용되는 국가의 경우 그 수가 많지는 않지만 ciprofloxacin에 대한 내성을 보이는 E.coli 균주가 증가하고 있다<sup>29)</sup>.

**5) Complicated 급성중이염**

Complicated 급성 중이염 치료로 현재 gatifloxacin과 levofloxacin이 연구되고 있다. Pichichero 등<sup>30)</sup>에 의하면 gatifloxacin은 소아의 재발성 급성 중이염 및 현재 사용중인 일차 및 이차 항생제 치료 실패군에서 안전하게 사용될 수 있을 것으로 여겨진다.

**6) 만성 화농성 중이염/외이도염**

*Pseudomonas* spp에 의한 경우 ofloxacin otic solution이 효과적이며 12세 이상의 소아를 대상으로 현재 사용 중이다<sup>31)</sup>.

**7) 신생아 감염증**

항생제 내성 enterobacteriaceae에 의한 신생아 뇌수막염 치료에 효과적으로 사용되었다<sup>32)</sup>. 특히, 뇌농양 등을 유발할 수 있는 그람 음성균에 의한 신생아 뇌수막염의 치료에 효과적이다.

**8) 세균성 뇌수막염**

세포 내로의 투과성이 우수하여 enterobacteria에 의한 뇌수막염의 치료에 효과적이며, 면역저하자에서 뇌농양 발생을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보인다. 또한, 폐구균에 대해 내성이 적고 중추신경계 내로의 침투력이 우수해 폐구균에 의한 뇌수막염의 치료에 고려되

**Table 2.** Possible Indications for the Use of Fluoroquinolones in Children

Indications for Fluoroquinolones Use in Children	
Pneumonic exacerbations due to <i>P. aeruginosa</i> in children with cystic fibrosis	
Infections due to multiresistant Gram-negative bacteria:	
Complicated UTI	
Chronic otitis media	
Acute or chronic osteomyelitis	
Meningitis	
Gastroenteritis due to multiresistant microorganisms ( <i>Salmonella</i> and <i>Shigella</i> )	
Typhoid fever	
Infections from multiresistant mycobacteria	
Chemoprophylaxis or therapy for anthrax	

**Table 3.** Adverse Events Associated with Fluoroquinolones

Body system	Adverse event
Gastrointestinal	Nausea, diarrhea, dyspepsia, abdominal pain, anorexia, antibiotic-associated colitis (rare)
Central nervous system	Headache, dizziness, tiredness, sleeplessness, psychotic reactions, hallucinations, depression, grand mal convulsions
Skin	Erythema, pruritus, urticaria, rash, phototoxicity
Immunologic reaction	Anaphylactoid reactions, serum sickness-like reaction, angioedema, vasculitis
Renal	Azotemia, hematuria, acute interstitial nephritis, nephrotoxic reactions
Musculoskeletal	Arthropathy, tendonitis, tendon rupture
Hematologic	Thrombocytopenia, leukopenia, anemia
Cardiovascular	Hypotension, tachycardia, QTc prolongation

고 있다.

## 결 론

관절병증, 잠재적인 항생제 내성 증가의 우려, 투여 후 안정성 확인을 위한 광범위한 연구의 필요성 등을 고려할 때 일부 경우를 제외하면 소아에서 fluoroquinolone 제제의 광범위한 사용은 한계가 있을 것으로 생각된다. 그러나, 중증의 치명적 감염에서 항생제 감수성 등의 검사 상 fluoroquinolone의 사용이 필요한 경우에는 소아에게라도 투여가 되어야 할 것이다.

Cystic fibrosis 이외의 경우 장티푸스, 중증의 이질, enterobacteria에 의한 뇌수막염의 경우에 일차적 항생제로의 사용이 가능할 것으로 예상된다. 성인의 경우 fluoroquinolone의 사용이 증가하면서 항생제 내성 역시 증가하고 있다. 소아에서 사용하게 될 경우 특히 문제가 되는 것은 fluoroquinolone에 대한 내성을 지닌 폐구균의 확산인데, 최근 새롭게 개발되고 있는 제제들이 소아에서 널리 사용될 경우 그 위험은 더욱 증대될 것이다.

이러한 점을 종합적으로 고려할 때 fluoroquinolone의 소아에서의 사용은 일차 항생제 투여 실패 및 대체 가능한 항생제가 없는 경우에 한해 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

Fluoroquinolone은 Nalidixic acid가 개발된 이래로 광범위한 항균효과, 조직 내로의 우수한 침투성, 투여의 편의성 등으로 널리 사용되고 있다. 이러한 장점에도 불구하고 소아의 경우 동물연구에서 보인 연골 및 관절의 손상과 항생제 내성 증가의 우려 등으로 인해 그 사용이 제한되어 왔다. 그러나, 최근 몇몇 질환을 대상으로 소아에서 그 사용이 증가하고 있다. 반면 아직까지 이에 따른 연골 및 관절의 손상은 뚜렷한 연관성을 보이지 않고 있다. 그러나, 소아에서의 일반적 사용을 위해서는 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

소아의 경우 fluoroquinolone 투여는 일차 항생제의 치료 실패 및 대체 가능한 항생제가 없는 경우에 한해 조심스럽게 투여하는 것이 바람직한 것으로 사료된다.

## References

- 1) O'Donnell JA, Gelone SP. The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:691-716.
- 2) Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
- 3) Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41:441-9.
- 4) MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005;41:435-40.
- 5) Peltola H, Vaarala M, Renkonen OV, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1086-90.
- 6) Rubio TT, Miles MV, Lettieri JT, Kuhn RJ, Echols RM, Church DA. Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbation. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:112-7; discussion 23-6.
- 7) Lipman J, Gous AG, Mathivha LR, Tshukutsoane S, Scribante J, Hon H, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetic profiles in paediatric sepsis: how much ciprofloxacin is enough? *Intensive Care Med* 2002; 28:493-500.
- 8) McDonald DF, Short HB. Usefulness of Nalidixic Acid in Treatment of Urinary Infection. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1964;10:628-31.
- 9) Christ W, Lehnert T, Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10(Suppl 1):S141-6.
- 10) Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989;87:37S-9S.
- 11) Kato M, Takada S, Ogawara S, Takayama S. Effect of levofloxacin on glycosaminoglycan and DNA synthesis of cultured rabbit chondrocytes at concentrations inducing cartilage lesions in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1979-83.
- 12) Vormann J, Forster C, Zippel U, Lozo E, Gunther T, Merker H, et al. Effects of magnesium deficiency on magnesium and calcium content in bone and cartilage in developing rats in correlation to chondrotoxicity. *Calcif Tissue Int* 1997;61:230-8.
- 13) Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-204.

- 14) Schaad UB, Sander E, Wedgwood J, Schaffner T. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1047-9.
- 15) Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, Tschaeppeler H, Vock P. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:723-9.
- 16) Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Schaad UB. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:572-8.
- 17) Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, Rubio TT, Spohn WA, Stevens JC, et al. Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations. The Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:97-105; discussion 23-6.
- 18) Pradhan KM, Arora NK, Jena A, Susheela AK, Bhan MK. Safety of ciprofloxacin therapy in children: magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth. *Acta Paediatr* 1995; 84:555-60.
- 19) Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Treluyer JM, Gendrel D, Breart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003;111:e714-9.
- 20) Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, Nikolaidis N, Sarafidis K, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:346-9.
- 21) Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-9; discussion 60-2.
- 22) Mandell LA, Peterson LR, Wise R, Hooper D, Low DE, Schaad UB, et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002;35:721-7.
- 23) Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *The Lancet Infectious Diseases* 2003;3:537-46.
- 24) Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:87-91.
- 25) Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, Madni SA, Bhutta ZA. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004530.
- 26) Moulin F, Sauve-Martin H, Marc E, Lorrot MM, Soulier M, Ravilly S, et al. Ciprofloxacin after clinical failure of beta-lactam antibiotics in children with salmonellosis. *Arch Pediatr* 2003;10:608-14.
- 27) Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, Yagupsky P, Reinhart H, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1060-7.
- 28) Guerin PJ, Brasher C, Baron E, Mic D, Grimont F, Ryan M, et al. Case management of a multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* serotype 1 outbreak in a crisis context in Sierra Leone, 1999-2000. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:635-43.
- 29) Cizman M, Orazem A, Krizan-Hergouth V, Kolman J. Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* from urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:502.
- 30) Pichichero ME, Arguedas A, Dagan R, Sher L, Saez-Llorens X, Hamed K, et al. Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. *Clin Infect Dis* 2005;41:470-8.
- 31) Sabella C. Management of otorrhoea in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1007-8.
- 32) Krcmery V, Jr., Filka J, Uher J, Kurak H, Sagat T, Tuharsky J, et al. Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:75-80.